



Biomarker für Nierenkarzinome : Was ist gerechtfertigt?

Moch, H

Abstract: Der Einsatz von Biomarkern bietet sich bei Nierenzellkarzinomen für die Diagnosesicherung, eine bessere Vorhersage der Prognose, aber auch für die Vorhersage des Ansprechens auf innovative zielgerichtete Therapieansätze an. Angesichts verschiedener neuer Nierentumorentitäten, die in den vergangenen Jahren identifiziert wurden, gewinnen diagnostische Marker vor allem in der Immunhistochemie an Bedeutung. Im Gegensatz dazu gibt es noch keine Biomarker mit ausreichender Evidenz, um sie für prognostische oder prädiktive Aussagen uneingeschränkt empfehlen zu können. Entscheidend für die Therapie sind nach wie vor die korrekte Klassifikation eines Nierentumors, die Bestimmung des Differenzierungsgrades und die Stadieneinteilung. Jüngere Arbeiten haben gezeigt, dass insbesondere für eine korrekte Stadieneinteilung die Aufarbeitung des Nierenhilus von Bedeutung ist. Trotz der Erfolge der zielgerichteten Therapieansätze gibt es – im Gegensatz zu etablierten molekularen prädiktiven Markern beim Lungenkarzinom, Mammakarzinom und malignen Melanom – keine prädiktiven molekularen Biomarker bei Nierenkarzinomen. Die Übersichtsarbeit fasst jüngere Entwicklungen auf dem Gebiet der diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Biomarker zusammen. Renal carcinoma biomarkers are of potential interest for the diagnosis of renal tumor subtypes and prediction of prognosis or responses to targeted therapies. Due to the identification of novel renal tumor subtypes, diagnostic immunohistochemical biomarkers are of increasing importance. However, there is currently not enough clinical evidence to recommend prognostic or predictive biomarkers in routine pathology. Therapeutic decisions are still based on correct tumor classification, tumor differentiation grade, and tumor stage. Recent studies have emphasized the relevance of detailed analysis of hilus fat tissue for a correct pT-category. This review summarizes recent developments in renal cancer biomarker research. = Renal carcinoma biomarkers are of potential interest for the diagnosis of renal tumor subtypes and prediction of prognosis or responses to targeted therapies. Due to the identification of novel renal tumor subtypes, diagnostic immunohistochemical biomarkers are of increasing importance. However, there is currently not enough clinical evidence to recommend prognostic or predictive biomarkers in routine pathology. Therapeutic decisions are still based on correct tumor classification, tumor differentiation grade, and tumor stage. Recent studies have emphasized the relevance of detailed analysis of hilus fat tissue for a correct pT-category. This review summarizes recent developments in renal cancer biomarker research.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-012-1683-8>

Other titles: Renal cancer biomarkers : What is justified?

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-65467>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Moch, H (2012). Biomarker für Nierenkarzinome : Was ist gerechtfertigt? Der Pathologe, 33(2):278-281.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-012-1683-8>

Biomarker für Nierenkarzinome

Was ist gerechtfertigt?

Das biologische Verhalten von Nierenzellkarzinomen lässt sich morphologisch nur unzureichend vorhersagen. Demzufolge gibt es eine unübersehbare Anzahl von potenziellen Biomarkern, um die Prognose besser einschätzen zu können. Im Gegensatz zu anderen Tumoren sind jedoch bei Nierenzellkarzinomen neben dem Tumortyp, dem Differenzierungsgrad und dem Tumorstadium keine Biomarker mit ausreichender Evidenz identifiziert worden, um sie für den Einsatz in der Routinediagnostik uneingeschränkt empfehlen zu können. Obwohl beim metastasierenden Nierenzellkarzinom neue, zielgerichtete Therapieansätze eingesetzt werden, sind bislang keine prädiktiven Marker identifiziert, die eine vergleichbare Bedeutung wie die *BRAF*- oder *EGFR*-Mutationsanalysen beim Melanom bzw. Adenokarzinom der Lunge gewonnen hätten. In dieser Arbeit wird auf jüngere Entwicklungen und Übersichtsarbeiten verwiesen, die für Nierenkarzinome bedeutsam sind [1–3].

Neue Nierenkarzinomentitäten

Die aktuelle WHO-Klassifikation der Nierentumoren stammt aus dem Jahr 2004 [4]. In den vergangenen Jahren haben verschiedene Arbeiten gezeigt, dass möglicherweise weitere Tumorentitäten in einer künftigen WHO-Klassifikation der Nierentumoren berücksichtigt werden sollten.

In erster Linie trifft dies für das sog. tubulozystische Karzinom [5–8], das klarzellige und papilläre Nierenzellkarzinom [9] und Nierenkarzinome in erworbenen zystischen Endstadiumnieren („acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma“; [10]) zu. Umstritten ist derzeit, ob auch das sog. leiomyomatöse Nierenzellkarzinom (bzw. der renale angiomyoadenomatöse Tumor; [11, 12]) und das schildrüsenähnliche Nierenzellkarzinom [13] in einer künftigen WHO-Klassifikation schon als eigene Entitäten berücksichtigt werden sollten [14].

Insbesondere für das leiomyomatöse Nierenzellkarzinom wird postuliert, dass möglicherweise eine Beziehung zu den sog. klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinomen besteht. Klarzellige und papilläre Nierenzellkarzinome wurden primär in Endstadiumnieren identifiziert [10]. In den vergangenen Jahren wurde gezeigt, dass diese Tumoren nicht selten auch sporadisch auftreten können [9]. Die Existenz eines sogenannten onkozytären papillären Nierenzellkarzinom [15] neben den papillären Nierenzellkarzinomen vom Typ 1 bzw. Typ 2 wird aktuell kontrovers diskutiert.

Wenige Erfahrungen liegen für das sog. SDHB-assoziierte Nierenzellkarzinom vor [16–18], sodass dieser Tumortyp möglicherweise noch nicht in einer kommenden WHO-Klassifikation Beachtung finden wird. Im Zusammenhang mit dem Birt-Hogg-Dubé-Syndrom werden sog. onkozytäre Hybridtumoren beschrieben. Diese zeigen Übergänge zwischen Onkozytomen und chromophoben

Nierenzellkarzinomen [4]. Wegen der unklaren diagnostischen Kriterien der Hybridtumoren sollten diese Tumoren besser als Subtypen der chromophoben Nierenzellkarzinome angesehen werden.

Allgemein akzeptiert und durch verschiedene molekulargenetische Untersuchungen gesichert ist die Existenz von Translokationskarzinomen, wobei die verschiedenen Subtypen der Translokationskarzinome keine eigenen Tumorentitäten rechtfertigen [19–23].

Diagnostische Biomarker

Bei der Fülle der Nierentumortypen und den teilweise unterschiedlichen Erfahrungen mit verschiedenen Antikörpern können keine allgemein gültigen Empfehlungen für diagnostische Antikörperpanels ausgesprochen werden [3, 24].

In der Vergangenheit hat sich zunehmend der Einsatz von Zytokeratin 7 in der Diagnostik von onkozytären Neoplasien und auch bei der Charakterisierung klarzelliger und papillärer Nierenzellkarzinome bewährt. Eine deutliche, teilweise diffuse Zytokeratin-7-Expression findet sich in chromophoben Nierenkarzinomen, nicht aber in Onkozytomen [25, 26]. Auch die klarzelligen papillären Nierenzellkarzinome sind diffus positiv für Zytokeratin 7, während klarzellige Nierenzellkarzinome negativ oder nur fokal positiv sind [9, 27, 28]. Für Translokationskarzinome favorisiert man zunehmend die FISH-Untersuchung, da diese spezifischer ist als der immunhistochemische Nachweis des TFE-3-Proteins [29].

Auch für den Einsatz von CA-IX [30], CD10, CD117, AMACR und die Halesche kolloidale Eisenreaktion gibt es unterschiedliche Erfahrungen in verschiedenen Laboratorien. CD10 wird beispielsweise durch ein fehlendes VHL-Protein hochreguliert, ist aber auch in zahlreichen anderen Tumortypen exprimiert [31, 32]. Um eine Metastase unklarer Herkunft einem primären Nierenzellkarzinom zuzuordnen, werden häufig CD10, der RCC-Marker [33], neuerdings auch Pax2 und Pax8 empfohlen [34, 35]. Allerdings sind hier noch detaillierte Untersuchungen ausstehend.

Prognostische Biomarker

Übersichtsarbeiten haben in den vergangenen Jahren den Wert prognostischer Biomarker ausführlich diskutiert [1–3]. Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass für keinen dieser Biomarker genügend Evidenz vorhanden ist, um eine eindeutige Empfehlung auszusprechen. Die wichtigsten prognostischen Aussagen beinhalten weiterhin

- die korrekte Diagnose des Tumorsubtyps,
- den histologischen Differenzierungsgrad und
- die korrekte Bestimmung der pT-Kategorie [36].

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass das Ausmaß der Tumornekrose und der sarkomatoiden Differenzierung in klarzelligen Nierenzellkarzinomen unabhängige prognostische Bedeutung haben [37, 38].

Die pT-Kategorie ist derzeit die Grundlage für alle klinischen Entscheidungen. In den vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass im Hilus-Fettgewebe eine Gefäßinvasion deutlich häufiger vorhanden ist als bisher angenommen. Die Ursache dafür liegt in der Tatsache, dass Gewebe aus dem Nierenhilus seltener untersucht wurde als Gewebe am Übergang vom Tumor zum perirenal Fettgewebe. Im Nierenhilus befinden sich zahlreiche dünnwandige Venen und Lymphgefäße. Mit zunehmender Aufarbeitung des Nierenhilus werden sehr wahrscheinlich mehr Gefäßeinbrüche identifiziert, sodass häufiger eine höhere Tumorka-

Pathologe 2012 · [Suppl 2] 33:278–281 DOI 10.1007/s00292-012-1683-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

H. Moch

Biomarker für Nierenkarzinome. Was ist gerechtfertigt?

Zusammenfassung

Der Einsatz von Biomarkern bietet sich bei Nierenzellkarzinomen für die Diagnose-sicherung, eine bessere Vorhersage der Prognose, aber auch für die Vorhersage des Ansprechens auf innovative zielgerichtete Therapieansätze an. Angesichts verschiedener neuer Nierentumorentitäten, die in den vergangenen Jahren identifiziert wurden, gewinnen diagnostische Marker vor allem in der Immunhistochemie an Bedeutung. Im Gegensatz dazu gibt es noch keine Biomarker mit ausreichender Evidenz, um sie für prognostische oder prädiktive Aussagen uneingeschränkt empfehlen zu können. Entscheidend für die Therapie sind nach wie vor die korrekte Klassifikation eines Nierentumors, die Bestimmung des Differenzierungsgrades und die Stadieneinteilung. Jüngere Arbeiten

haben gezeigt, dass insbesondere für eine korrekte Stadieneinteilung die Aufarbeitung des Nierenhilus von Bedeutung ist. Trotz der Erfolge der zielgerichteten Therapieansätze gibt es – im Gegensatz zu etablierten molekularen prädiktiven Markern beim Lungenkarzinom, Mammakarzinom und malignen Melanom – keine prädiktiven molekularen Biomarker bei Nierenkarzinomen. Die Übersichtsarbeit fasst jüngere Entwicklungen auf dem Gebiet der diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Biomarker zusammen.

Schlüsselwörter

Nierenkarzinom · Tumortyp · Differenzierungsgrad · Tumorstadium · Molekulare zielgerichtete Therapie

Renal cancer biomarkers. What is justified?

Abstract

Renal carcinoma biomarkers are of potential interest for the diagnosis of renal tumor subtypes and prediction of prognosis or responses to targeted therapies. Due to the identification of novel renal tumor subtypes, diagnostic immunohistochemical biomarkers are of increasing importance. However, there is currently not enough clinical evidence to recommend prognostic or predictive biomarkers in routine pathology. Therapeutic decisions are still based on correct tumor

classification, tumor differentiation grade, and tumor stage. Recent studies have emphasized the relevance of detailed analysis of hilus fat tissue for a correct pT-category. This review summarizes recent developments in renal cancer biomarker research.

Keywords

Renal cancer · Tumor type · Stage · Differentiation grade · Molecular targeted therapy

tegorie diagnostiziert wird [39–41]. Dies sollte in künftigen TNM-Systemen noch detaillierter formuliert werden und wird in den aktuellen Empfehlungen zur Aufarbeitung von Nephrektomiepräparaten bereits erwähnt [24].

Das derzeit akzeptierte System für die Tumordifferenzierung ist das Fuhrman-System [42]. Nachteil dieses Systems ist die Tatsache, dass es aktuell auf alle Nierentumortypen angewandt wird [43–46]. Man geht heute davon aus, dass das Fuhrman-Grading-System für chromophobe Nierenzellkarzinome weniger geeignet ist [45]. In den vergangenen Jahren wurden für das chromophobe Nierenzellkarzinom daher andere Gradierungssysteme vorgeschlagen [47–50]. Muzinöse tubuläre und spindelzellige Karzinome sollten

nicht gradiert werden. Gleiches gilt auch für das Onkozytom als einen benignen Tumor.

Prädiktive Marker

Es gibt eine Vielzahl molekularer Marker, die potenziell das Ansprechen auf eine prädiktive Therapie ermöglichen sollten. Solche Marker schließen vor allem die Proteine der VHL-HIF-Signalkaskade ein [51], da hier auch der Ansatz der neuen zielgerichteten Behandlungsstrategien liegt [52, 53]. Bislang konnte für keinen der untersuchten Marker eine ausreichende Signifikanz nachgewiesen werden, um ihn uneingeschränkt für einen routinemäßigen klinischen Einsatz empfehlen zu können [1–3]. Zum Teil liegt dies daran,

dass bislang noch keine prospektiven klinischen Studien unter Einsatz solcher Biomarker vorgenommen wurden. Es ist Aufgabe der Pathologen, im Rahmen klinischer Studien Karzinompatienten korrekt nach dem Karzinomtyp zu stratifizieren und dann entsprechende Biomarker zu definieren. Erst durch große multizentrische Studien können molekulare Marker charakterisiert werden, die in der Zukunft möglicherweise eine individualisierte Behandlungsstrategie zulassen. Dies ist von größter Bedeutung für Patienten, da damit die Nebenwirkungen der Therapien verringert werden könnten. Unter diesen molekularen Markern sind in erster Linie Ergebnisse zu berücksichtigen, die aus Untersuchungen mit modernen Sequenzierungstechnologien [54] oder kombinierten DNA-RNA-Proteinanalysen [54–57]. Durch neue Sequenzierungstechnologien wurden neue Driver-Mutationen nachgewiesen, jedoch auch die Relevanz der intratumoralen Heterogenität neu in den Fokus gerückt [56–61]. Dies betrifft z. B. das *PBRM2*, das neben *VHL* möglicherweise von entscheidender Bedeutung für die Progression des klarzelligen Nierenzellkarzinoms ist [54, 62].

Fazit für die Praxis

- Obwohl zahlreiche molekulare Marker für verschiedene klinische Fragestellungen getestet wurden, sind für prognostische und prädiktive Fragen noch keine molekularen oder immunhistologischen Biomarker uneingeschränkt zu empfehlen.
- Die WHO-Klassifikation von 2004 unterscheidet Tumorsubtypen, die von prognostischer Bedeutung sind.
- Da diese Tumortypen häufig einen unterschiedlichen molekularen Hintergrund aufweisen, sprechen sie möglicherweise auch auf verschiedene Therapiestrategien an.
- Aufgabe der Pathologen ist daher, im Rahmen von klinisch-onkologischen Studien eine korrekte Tumorklassifikation und eine korrekte Stadieneinteilung vorzunehmen.
- Neue Biomarker müssen sich an etablierten Prognoseparametern, wie Differenzierungsgrad und Tumorstadium, messen lassen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Moch

Institut für Klinische Pathologie,
UniversitätsSpital Zürich
Schmelzbergstr. 12, 8091 Zürich
Schweiz
holger.moch@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. The supplement this article is part of is not sponsored by the industry.

Literatur

1. Moch H (2012) An overview of renal cell cancer: pathology and genetics. *Semin Cancer Biol* [Epub ahead of print]
2. Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A et al (2011) Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 60:634–643
3. Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B, Moch H (2009) Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *Eur Urol* 55:851–863
4. Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I (2004) Tumours of the kidney, tumours of the urinary system and male genital organs. WHO Classification of Tumours. IARC, Lyon
5. Zhou M, Yang XJ, Lopez JI et al (2009) Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. *Am J Surg Pathol* 33:1840–1849
6. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R et al (2009) Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 33:384–392
7. Yang XJ, Zhou M, Hes O et al (2008) Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol* 32:177–187
8. Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F et al (2007) Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. *Virchows Arch* 451:905–909
9. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ et al (2008) Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 32:1239–1245
10. Tickoo SK, Deperalta-Venturina MN, Harik LR et al (2006) Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 30:141–153
11. Shannon BA, Cohen RJ, Segal A et al (2009) Clear cell renal cell carcinoma with smooth muscle stroma. *Hum Pathol* 40:425–429
12. Michal M, Hes O, Havlicek F (2000) Benign renal angiomyoadenomatous tumor: a previously unreported renal tumor. *Ann Diagn Pathol* 4:311–315
13. Amin MB, Gupta R, Ondrej H et al (2009) Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 33:393–400

14. Srigley JR, Delahunt B (2009) Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 22(Suppl 2):2–23
15. Lefevre M, Couturier J, Sibony M et al (2005) Adult papillary renal tumor with oncocytic cells: clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 29:1576–1581
16. Gill AJ, Pachter NS, Chou A et al (2011) Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol* 35:1578–1585
17. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR et al (2004) Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet* 74:153–159
18. Morris MR, Maina E, Morgan NV et al (2004) Molecular genetic analysis of FH-1, FH, and SDHB candidate tumour suppressor genes in renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 57:706–711
19. Argani P, Olgac S, Tickoo SK et al (2007) Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 31:1149–1160
20. Argani P, Lae M, Hutchinson B et al (2005) Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-*TFEB* gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol* 29:230–240
21. Bruder E, Passera O, Harms D et al (2004) Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 28:1117–1132
22. Argani P, Antonescu CR, Couturier J et al (2002) PRCC-*TFE3* renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol* 26:1553–1566
23. Argani P, Antonescu CR, Illei PB et al (2001) Primary renal neoplasms with the *ASPL-TFE3* gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 159:179–192
24. Algaba F, Delahunt B, Berney DM et al (2012) Handling and reporting of nephrectomy specimens for adult renal tumours: a survey by the European Network of Urothology. *J Clin Pathol* 65:106–113
25. Leroy X, Moukassa D, Copin MC et al (2000) Utility of cytokeratin 7 for distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Eur Urol* 37:484–487
26. Cochand-Priollet B, Molinier V, Bougaran J et al (1997) Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma. A comparative morphologic, histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases. *Arch Pathol Lab Med* 121:1081–1086
27. Gobbo S, Eble JN, MacLennan GT et al (2008) Renal cell carcinomas with papillary architecture and clear cell components: the utility of immunohistochemical and cytogenetic analyses in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 32:1780–1786
28. Mertz KD, Demicheli F, Sboner A et al (2008) Association of cytokeratin 7 and 19 expression with genomic stability and favorable prognosis in clear cell renal cell cancer. *Int J Cancer* 123:569–576
29. Argani P, Lal P, Hutchinson B et al (2003) Aberrant nuclear immunoreactivity for *TFE3* in neoplasms with *TFE3* gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* 27:750–761

30. Dahinden C, Ingold B, Wild P et al (2010) Mining tissue microarray data to uncover combinations of biomarker expression patterns that improve intermediate staging and grading of clear cell renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 16:88–98
31. Martignoni G, Pea M, Brunelli M et al (2004) CD10 is expressed in a subset of chromophobe renal cell carcinomas. *Mod Pathol* 17:1455–1463
32. Boysen G, Bausch-Fluck D, Thoma CR et al (2012) Identification and functional characterization of pVHL-dependent cell surface proteins in renal cell carcinoma. *Neoplasia* 14:535–546
33. Ingold B, Wild PJ, Nocito A et al (2008) Renal cell carcinoma marker reliably discriminates central nervous system haemangioblastoma from brain metastases of renal cell carcinoma. *Histopathology* 52:674–681
34. Gupta R, Balzer B, Picken M et al (2009) Diagnostic implications of transcription factor Pax 2 protein and transmembrane enzyme complex carbonic anhydrase IX immunoreactivity in adult renal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 33:241–247
35. Luu VD, Boysen G, Struckmann K et al (2009) Loss of VHL and hypoxia provokes PAX2 up-regulation in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 15:3297–3304
36. Moch H, Artibani W, Delahunt B et al (2009) Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 56:636–643
37. Moch H, Gasser T, Amin MB et al (2000) Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 89:604–614
38. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al (2003) Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 97:1663–1671
39. Bonsib SM (2007) Renal veins and venous extension in clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 20:44–53
40. Bonsib SM (2006) Renal lymphatics, and lymphatic involvement in sinus vein invasive (pT3b) clear cell renal cell carcinoma: a study of 40 cases. *Mod Pathol* 19:746–753
41. Bonsib SM (2005) T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas. *J Urol* 174:1199–1202 (discussion 1202)
42. Fuhrman S, Lasky L, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6:655–663
43. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB et al (2011) Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol* 35:1134–1139
44. Delahunt B (2009) Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 22(Suppl 2):24–36
45. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB et al (2007) Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31:957–960
46. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN (2007) Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Pathology* 39:459–465
47. Cheville JC, Lohse CM, Sukov WR et al (2012) Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol* 36:851–856
48. Bradshaw SH, Kos Z, Nguyen BN et al (2011) Low-grade versus high-grade chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 35:620
49. Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I et al (2010) A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. *Am J Surg Pathol* 34:1233–1240
50. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I et al (2008) Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol* 32:1822–1834
51. Shen C, Kaelin WG Jr (2012) The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. *Semin Cancer Biol*
52. Fisher R, Larkin J, Swanton C (2012) Inter and intra-tumour heterogeneity: a barrier to individualized medical therapy in renal cell carcinoma? *Front Oncol* 2:49
53. Fisher R, Gore M, Larkin J (2012) Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* [Epub ahead of print]
54. Varela I, Tarpey P, Raine K et al (2011) Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 469:539–542
55. Gerlinger M, Santos CR, Spencer-Dene B et al (2012) Genome-wide RNA interference analysis of renal carcinoma survival regulators identifies MCT4 as a Warburg effect metabolic target. *J Pathol* 227:146–156
56. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S et al (2012) Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 366:883–892
57. Belet M, Zimmermann P, Baudis M et al (2012) Integrative genome-wide expression profiling identifies three distinct molecular subgroups of renal cell carcinoma with different patient outcome. *BMC Cancer* 12:310
58. Xu X, Hou Y, Yin X et al (2012) Single-cell exome sequencing reveals single-nucleotide mutation characteristics of a kidney tumor. *Cell* 148:886–895
59. Gerstung M, Beisel C, Rechsteiner M et al (2012) Reliable detection of subclonal single-nucleotide variants in tumour cell populations. *Nat Commun* 3:811
60. Bissig H, Richter J, Desper R et al (1999) Evaluation of the clonal relationship between primary and metastatic renal cell carcinoma by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 155:267–274
61. Moch H, Schraml P, Bubendorf L et al (1998) Intratumoral heterogeneity of von Hippel-Lindau gene deletions in renal cell carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res* 58:2304–2309
62. Pawlowski R, Muhl SM, Sulser T et al (2012) Loss of PBRM1 expression is associated with renal cell carcinoma progression. *Int J Cancer* DOI 10.1002/ijc.27822